

Engineered monoclonal antibody tobevibart enhances HBsAg capture by Fc receptor-positive cells and activates HBV-specific T cells.

Abstract

Background & aims: Effective immune targeting is likely essential for achieving functional cure of chronic hepatitis B (CHB). Tobeivart, a human monoclonal antibody against hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg), neutralizes HBV and hepatitis delta virus (HDV). This study aimed to characterize effects of the engineered GAALIE Fc of tobevibart on HBV immune responses.

Methods: We studied tobevibart and its equivalent HBC34*-GAALIE in vitro using electron microscopy, reporter cells, and primary human or mouse immune cells to assess dynamics of HBsAg reduction, dendritic cell (DC) activation, and T cell stimulation. Tobeivart-mediated binding of HBsAg to immune cells was evaluated also in a phase 1 clinical trial in patients with CHB.

Results: The GAALIE Fc of tobevibart increased binding to activating FcγRs, decreased binding to inhibitory FcγRIIb, mediated gain of function in FcγR signaling in immune complexes (ICs) with HBsAg, and increased binding of HBsAg to neutrophils and monocytes in vitro compared to wild-type (WT) Fc. Similarly, administration of 300 mg tobevibart in patients with CHB resulted in binding of HBsAg to these cells in vivo, concurrent with a reduction in circulating HBsAg. In vitro, ICs of HBC34*-GAALIE and HBsAg activated human DCs significantly more than HBC34*-WT. These DCs presented antigen and stimulated HBsAg-specific human T cells. Similarly, HBC34*-GAALIE augmented HBsAg-specific CD4⁺ T cell responses from mice transgenic for human FcγRs.

Conclusions: We demonstrate that tobevibart combines the advantages of potent neutralization of HBV and HDV with FcγR-mediated reduction of HBsAg and enhancement of T cell responses. Tobeivart is under clinical investigation alone or in combination with other agents to treat patients with chronic hepatitis delta and to induce functional cure of patients with CHB.

Impact and implications (lay summary): Chronic infection with hepatitis B virus (HBV) or co-infection with hepatitis delta virus (HDV) can cause severe liver disease and cancer. We previously showed that the monoclonal antibody tobevibart potently neutralizes HBV and HDV. Here we demonstrate that the engineered Fc region of tobevibart effectively interacted with several immune cell types, potentially facilitating the rapid removal of damaging viral proteins from circulation and activating T cell responses that may control HBV infection long term.

Clinical trial: VIR-3434-1002, phase 1, ClinicalTrials.gov identifier NCT04423393.

Keywords: FcγR activation; HBsAg; Hepatitis B virus (HBV); T cells; anti-HBs; chronic infection; dendritic cells; human monoclonal antibody (mAb); immune complex.

Citation: Vincenzetti L, Wong R, Marzi R, et al. Engineered monoclonal antibody tobevibart enhances HBsAg capture by Fc receptor-positive cells and activates HBV-specific T cells. J Hepatol. Published online August 27, 2025.

Copyright © 2025 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Σχόλια:

Η εργασία αυτή περιγράφει τη μηχανική σχεδίαση και το χαρακτηρισμό του **tobevibart**, ενός ανθρώπινου μονοκλωνικού αντισώματος που στοχεύει το επιφανειακό αντιγόνο του ιού της ηπατίτιδας Β (HBsAg), με στόχο την επίτευξη λειτουργικής ίασης της χρόνιας ηπατίτιδας Β (CHB) και της χρόνιας ηπατίτιδας δέλτα (CHD).

Σχεδίαση και Μηχανισμός Δράσης του Tobevibart

Μηχανική τροποποίηση Fc για ενισχυμένη λειτουργία: Το tobevibart φέρει τη μετάλλαξη **GAALIE** (G236A, A330L, I332E) στην περιοχή Fc, η οποία αυξάνει τη δέσμευση με τους ενεργοποιητικούς υποδοχείς FcγRIIa και FcγRIIIa και μειώνει τη δέσμευση με τον ανασταλτικό υποδοχέα FcγRIIb, με στόχο τη βελτίωση της θεραπευτικής δράσης πέρα από την απλή εξουδετέρωση του ιού.

Παράταση χρόνου ημίσειας ζωής: Περιλαμβάνει επίσης τη μετάλλαξη **LS** (M428L, N434S), η οποία επεκτείνει τον χρόνο ημίσειας ζωής του αντισώματος, επιτρέποντας πιο παρατεταμένη δράση.

Σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων (ICs): Το tobevibart σχηματίζει ανοσοσύμπλοκα με τα υποϊικά σωματίδια HBsAg (SVPs), γεγονός κρίσιμο για το μηχανισμό δράσης του. Το μέγεθος των ICs επηρεάζεται από την αναλογία tobevibart προς HBsAg.

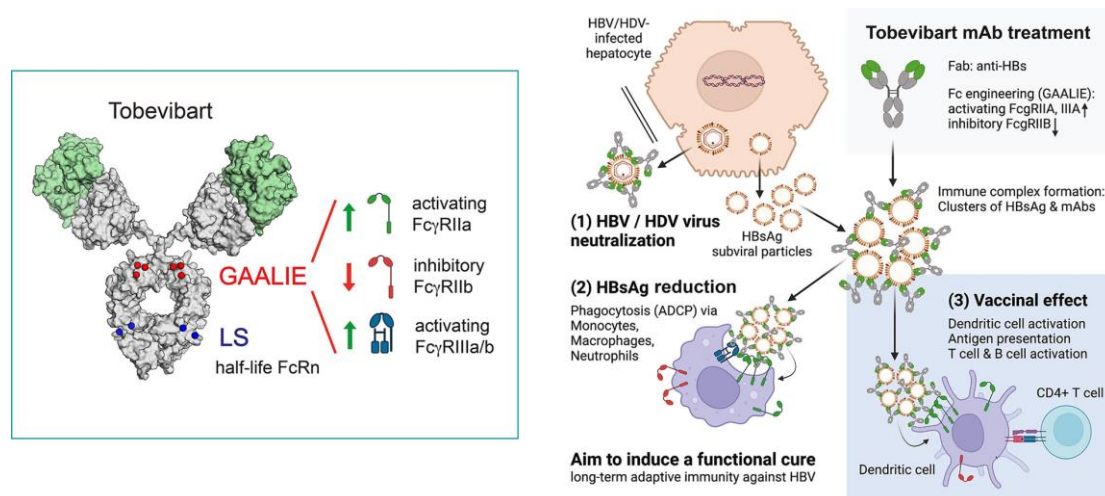
Επιδράσεις στη Δέσμευση HBsAg και Ενεργοποίηση Ανοσοκυττάρων

Ενισχυμένη δέσμευση του HBsAg: Η τροποποιημένη περιοχή Fc (GAALIE) αύξησε σημαντικά τη δέσμευση των ICs: HBsAg & mAbs σε κύτταρα του ανοσοποιητικού που εκφράζουν FcγR, όπως ουδετερόφιλα, CD16⁺ NK κύτταρα και CD16⁺ μη κλασικά μονοκύτταρα, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Αυτή η ενισχυμένη δέσμευση εκτιμάται ότι διευκολύνει την ταχεία απομάκρυνση των ιικών πρωτεϊνών από την κυκλοφορία.

Ενεργοποίηση δενδριτικών κυττάρων: Τα ICs του tobevibart με HBsAg ενεργοποίησαν πιο αποτελεσματικά ανθρώπινα δενδριτικά κύτταρα που προέρχονται από μονοκύτταρα (moDCs) σε σχέση με Fc τύπου-αγρίου, αυξάνοντας την έκφραση του δείκτη CD83 και την έκκριση κυτοκινών όπως η IFNγ. Η ενεργοποίηση αυτή εξαρτάται από τους FcγR, ιδιαίτερα από τον FcγRIIIa.

Διέγερση T-λεμφοκυττάρων: Τα ενεργοποιημένα moDCs παρουσίασαν πεπτιδία HBsAg, οδηγώντας σε διέγερση και πολλαπλασιασμό HBsAg-ειδικών CD4⁺ μνημονικών T-κυττάρων από εμβολιασμένα άτομα κατά της ηπατίτιδας Β, τόσο σε *in*

vitro πειράματα με ανθρώπινα κύτταρα όσο και ex vivo σε διαγονιδιακά ποντίκια με ανθρώπινους FcγR.



Κλινική Σημασία και Μελλοντικές Κατευθύνσεις

Ευρήματα κλινικής δοκιμής: Σε κλινική δοκιμή φάσης 1, μία υποδόρια δόση 300 mg tobevibart ήταν καλά ανεκτή και προκάλεσε ταχεία μείωση των επιπέδων HBsAg στο αίμα των περισσότερων ασθενών με CHB. Εντοπίστηκαν ICs: HBsAg & mAbs σε κυκλοφορούντα ουδετερόφιλα και CD16+ μονοκύτταρα, κυρίως όταν η μείωση του HBsAg ήταν μεγαλύτερη.

Δυνατότητα για λειτουργική ίαση: Ο συνδυασμός εξουδετέρωσης HBV/HDV, μείωσης HBsAg και ενεργοποίησης HBV-ειδικών T-κυττάρων υποδηλώνει ότι το tobevibart μπορεί να συμβάλει στην αναστροφή της ανοσολογικής εξάντλησης και στην πρόκληση μακρόχρονης προσαρμοστικής ανοσίας.

Συνεχιζόμενη έρευνα: Το tobevibart βρίσκεται υπό περαιτέρω κλινική αξιολόγηση, μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, για θεραπεία CHB και CHD. Σε εξέλιξη βρίσκονται δοκιμές φάσης 2 για τον προσδιορισμό της βέλτιστης δόσης, συχνότητας και διάρκειας θεραπείας.

Συμπέρασμα: Το tobevibart αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση για τη χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B ή και επι- συλλοίμωξη με τον ιό HDV, συνδυάζοντας ισχυρή εξουδετέρωση του ιού με ενισχυμένη Fc-μεσολαβούμενη ανοσοενεργοποίηση, οδηγώντας σε βελτιωμένη κάθαρση του HBsAg και ισχυρές αποκρίσεις T-κυττάρων.

Ελένη Β. Γελαδάρη
Παθολόγος - Ηπατολόγος
Επιμελήτρια, Γ' Παθολογικό Τμήμα και Μονάδα Ήπατος
Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός»